

В.В. Кугач

ПРОБЛЕМЫ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Витебский государственный
медицинский институт**

Для производства таблеток методом прямого прессования необходимо, чтобы лекарственные вещества имели оптимальные технологические свойства, влажность и гранулометрический состав. Улучшение технологических свойств порошков осуществляют с помощью направленной кристаллизации, специальных дозаторов таблеточных машин и вспомогательных веществ с высокими технологическими показателями. Наиболее широко с этой целью используют различные сорта безводной лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Для получения таблеток высокого качества необходимо оптимизировать параметры технологического процесса: время смешивания, усилие и продолжительность прессования. Метод прямого прессования экономичен и перспективен для производства таблеток самых разнообразных препаратов, в том числе и с низкой дозировкой лекарственных веществ.

Качество таблеток существенным образом зависит от свойств исходных порошковых материалов и их подготовки к таблетированию.

Подготовка к таблетированию может осуществляться несколькими путями: влажное гранулирование массы (в том числе гранулирование в псевдоожиженном слое), сухое гранулирование и прямое прессование лекарственных веществ или их смесей со вспомогательными веществами.

Наиболее широкое применение во всем мире получил метод влажного гранулирования. Используемые в этом случае связывающие вещества позволяют получить таблетки достаточной прочности; введение в состав таблеточной массы раз-

рыхлителей обеспечивает быструю распадаемость и высокую биологическую доступность лекарственного вещества для организма. Однако метод влажного гранулирования продолжителен и трудоемок. Лекарственные вещества подвергаются воздействию влаги и повышенной температуры. Использование псевдоожижения для ускорения производства таблеток и снижения времени воздействия неблагоприятных факторов предполагает применение дорогостоящего оборудования. Чаще всего производство таблеток с применением влажного гранулирования объясняется не преимуществами метода, а отсутствием требуемых технологических свойств у лекарственных и вспомогательных веществ.

Вот почему по-прежнему велик интерес ученых к применению методов прямого прессования и компактирования в производстве таблеток.

Метод прямого прессования имеет важное преимущество перед другими: сокращение производственного цикла на 4-6 технологических операций. Это приводит к значительной экономии производственных площадей, электроэнергии и расходов на оборудование.

Кроме того, при сухих методах подготовки материала к таблетированию создаются благоприятные условия для сохранности лекарственных веществ, чувствительных к воздействию влаги и высокой температуры.

Для непосредственного прессования порошков необходимо, чтобы они обладали такими параметрами, как прессуемость, сыпучесть и оптимальная влажность. Некоторые авторы относят еще и однородность гранулометрического состава сыпучей массы. Прессуемость и сыпучесть порошков зависят от целого ряда показателей: плотности, лиофильности, электропроводности, влажности, формы и размера частиц.

Примерно 15 - 20 % лекарственных порошков можно подвергать прямому прессованию. Остальные порошки характеризуются либо низкой сыпучестью, либо низкой прессуемостью, либо низкими обоими параметрами одновременно.

Решение проблемы улучшения технологических свойств порошков идет в нескольких направлениях:

1. Направленная кристаллизация лекарственных веществ.

2. Применение вспомогательных веществ с высокими значениями прессуемости и сыпучести.

3. Применение специальных дозаторов таблеточных машин, обеспечивающих точность дозирования при низкой сыпучести и достаточной прессуемости.

Как правило, порошкообразные вещества состоят из частиц разных форм и размеров. Существует мнение, что лучше всего прессуются кристаллы кубической формы. По-видимому, это объясняется легкой перегруппировкой кристаллов при прессовании, возникновением хорошего контакта и прочных связей между частицами. По способности к прессованию игольчатые кристаллы более всего подходят на эластичное тело и характеризуются наиболее низкой прессуемостью [14]. В то же время порошок микрокристаллической целлюлозы, обладающий хорошей прессуемостью, представляет собой скопления игольчатых кристаллов. Таким образом, необходим индивидуальный подход при выборе той или иной формы кристаллов для получения таблеток требуемой прочности.

В настоящее время методом направленной кристаллизации получены порошки аскорбиновой и ацетилсалициловой кислот, аддукта никотинамида и кислоты ацетилсалициловой, парацетамола. Порошки имеют форму куба или параллелепипеда и обладают технологическими свойствами, обеспечивающими производство таблеток методом прямого прессования [1, 14].

Особое значение для прессования имеет размер частиц. Чем крупнее частицы таблетлируемого материала, тем выше их сыпучесть. Однако процесс укрупнения частиц или гранул зачастую приводит к снижению точности дозирования. Оптимальным считается размер 0,5 - 1 мм. Мелкие частицы (менее 10 мкм) обладают практически нулевой сыпучестью. Если

процент мелкой фракции незначителен, ее отсеивают. Некоторая часть мелких частиц способна адсорбироваться на более крупных частицах. Иногда наличие небольшого количества мелкой фракции благоприятно сказывается на процессе прессования. Мелкие частицы располагаются между крупными, более равномерно заполняется матрица - это способствует более плотной укладке частиц и снижению пористости, повышению точности дозирования лекарственного вещества [9].

От размера частиц зависит и прессуемость. Мелкие частицы обладают большей способностью к прессованию. Крупные кристаллы - наоборот, имеют плохую прессуемость. Подбирая форму и размер кристаллов можно получить таблетки высокой прочности, обеспечив требуемую биологическую доступность и стабильность лекарственного вещества [13].

В процессе направленной кристаллизации можно оптимизировать и влажность порошка. Оптимальная остаточная влажность при прессовании играет роль пластификатора. При избытке влажности невозможно получить прочные таблетки, так как ослабляются межмолекулярные взаимодействия между частицами. Кроме того, чрезмерная влажность резко снижает сыпучесть порошка. Прочность таблеток снижается и при пониженном содержании влаги в связи с повышением упругости прессуемого материала.

Оптимальная влажность таблеточной массы варьирует в широких пределах (0,7 - 15,8 %) и должна подбираться индивидуально. Однако при проведении направленной кристаллизации вещества необходимо учитывать тот факт, что аморфные формы, как правило, обладают лучшей растворимостью и более высокой биологической доступностью, чем кристаллические.

В этой связи более перспективным, чем направленная кристаллизация, является применение вспомогательных веществ для улучшения технологических свойств прессуемых масс. Иногда это совсем незначительное количество добавляемых веществ. Так, чтобы улучшить сыпучесть смеси, достаточно ввести в ее состав всего

0,05 - 1,0% аэросила. Для повышения сыпучести масс применяют также силикат кальция, модифицированные крахмалы, тальк и другие вещества.

В случае непосредственного таблетирования препаратов с дозировкой лекарственного вещества менее 0,05 г. физико-химические и технологические свойства таблеточных масс практически полностью определяются свойствами вводимых вспомогательных веществ.

Подобрать такое вспомогательное вещество, которое обеспечивало бы получение высококачественных таблеток методом прямого прессования, трудно. Тем не менее такие вещества есть, и их ассортимент с каждым годом расширяется. Это дифосфат кальция, гранулированные крахмал, маннит и сорбит, порошкообразная целлюлоза [5, 7]. Более широко, чем перечисленные вещества, применяют различные модификации безводной лактозы: фарматоза 100 М, DCL 21, DCL 11, сыпучая красная смола и др [4]. Безводная лактоза обладает хорошей прессуемостью и сыпучестью. Способность к прессованию сохраняется даже при тонком измельчении порошка.

Наиболее широко для улучшения технологических свойств таблеточных масс применяют различные сорта микрокристаллической целлюлозы: авицел РН 101, РН 102, РН 102 S, РН 200, вивапур 101КТ, 101KN, 190 G и другие [2, 8]. Микрокристаллическая целлюлоза - это вещество, совмещающее в себе свойства разбавителей, связывающих, скользящих и разрыхляющих веществ. Для перехода на прямое прессование иногда достаточно ввести в состав таблеточной массы 5 - 20% микрокристаллической целлюлозы.

Безводная лактоза и микрокристаллическая целлюлоза обладают настолько высокой сыпучестью, что свободно проходят через воронку диаметром 1 мм и поэтому применяются в производстве микротаблеток [8]. В последние годы для прямого прессования используют смеси безводной лактозы и микрокристаллической целлюлозы в различных соотношениях, а также с добавками аэросила, лау-

рилсульфата натрия и других веществ [11, 15].

Перечисленные вспомогательные вещества применяют также в производстве таблеток методом компактирования. В этом случае лекарственные и вспомогательные вещества смешиваются и прессуются в специальном аппарате - экструдере - при температуре 70 - 110 °С. Используя специальные формы экструдера, можно получить не только таблетки, но и порошки, и пилюли. Применение высокой температуры при таком производстве не позволяет получить таблетки термолабильных веществ [6].

Так как производство таблеток методом прямого прессования осуществляется в две стадии - смешивание и прессование, качество таблеток определяется условиями проведения этих стадий. Удлинение времени смешивания, увеличение давления и времени прессования могут привести к изменению прочности и биологической доступности таблеток, к разрушению лекарственных веществ [3, 10, 12]. Поэтому важной задачей при прямом таблетировании порошков является оптимизация параметров производственного цикла.

Метод прямого прессования не лишен и ряда недостатков. Отмечают снижение точности дозирования лекарственных веществ, быстрый износ матриц и пуансонов за счет высокой адгезии таблеточных смесей к их рабочей поверхности; снижение долговечности машин в связи с попаданием мелких частиц (размером менее 5 мкм) внутрь механизмов [1]. Тем не менее интерес к непосредственному таблетированию таблеточных смесей в таблеточной машине или экструдере с каждым годом возрастает. Этому способствует и значительный экономический эффект, связанный с сокращением производственного цикла с 7 до 2 стадий. По данным фирмы Knoll AG (Германия), это приводит к снижению стоимости продукции на 60% [6]. Поэтому прямое прессование все шире применяют для производства таблеток растительных порошков и экстрактов, витаминов, а также веществ самой разнообраз-

разной химической природы с низкой дозировкой лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вальтер М.Б. Проблемы прессования таблеток лекарственных средств // Химико-фармац. журн. -1987. - № 9. - С. 1029 - 1034.
2. Никова Т., Шекерджийски Р., Димитров Е. Сравнително изследване на Elcema и Avicel PH 101 като помощно вещество за твърди дозиращи лекарствени форми. II. Таблетки, приготвени по метода на директно таблетирание // Фармация (Бълг.).- 1994. - 42, № 5. - С. 25 - 29.
3. Akande F., Ford J., Rubinstein M. Effect of dwell times on the pre- and main compression of A 1 : 1 paracetamol microcrystalline cellulose mixture // J. Pharm. and Pharmacol. - 1995. - 47, № 12 B. - P. 1102.
4. Mbali-Pemba C., Dominic C. Lactose texture monitoring during compaction. II. Detailed textural analysis in pore groups // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - 21, № 5. - P. 623 - 631.
5. Eberhard N., Jurgen W. Coating of cellulose products with colloidal silicon dioxid. Investigations to improve tableting behaviour using low dose tablets as an example // Drug made Ger. - 1996. - 39, № 3. - P. 104 - 107.
6. Extrusion process cuts pill-production costs by 60% // Chem. Eng. (USA). - 1994. - 101, №10. - P. 23 - 25.
7. Farongsarn D., Peck Garnet E. The swelling and water uptake of tablets. III. Moisture sorption of tablet desintegrants // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1994. - 20, № 5. - P. 779 - 798.
8. Flemming J., Mielck J.B. Requirements for the production of microtablets: suitability of direct compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - 21, № 19. - P. 2239 - 2251.
9. Lahdenpaa E., Niskanen M., Yliruusi J. Studi of some essential physical characteristics of three Avicel PH grades using a mixture desing // Eur. J. Pharm. and Biopharm. - 1996, 42, № 3. - P. 177 - 182.
10. Matsunaga Y., Bando N., Yuasa H., Kanaya Y. Effects of compression pressure on physical

and chemical stability of tablets containing an anti-cancer drug TAT-59 // Chem. and Pharm. Bull. - 1994.- 42, № 12. - P. 2582 - 2587.

11. Susanna C.-R., Leopoldo V.-R. Compactibility of binary mixtures of pharmaceutical // Eur.J. Pharm. and Biopharm. - 1995. - 41, № 5. - P. 309 - 314.

12. Turcoglu M., Ozarslan R., Sakr A. Artificial neural network analysis of a direct compression tableting study // Eur. J. Pharm. and Biopharm. - 1995.- 41, № 5. - P. 315 - 322.

13. Villiers M.M. de, Watt J.G. van der, Lotter A.P., Dekker T.G. Correlation between physico- chemical properties and cohesive behavior of furosemide crystal modifications // Drug Dev. Ind. Pharm. - 1995. - 21, № 17. - P. 1975 - 1988.

14. Wang C., Zhang R. Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal chapes // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - 21, № 7. - P. 863 - 868.

15. Wang C., Zhang G., Shah N.H. Compaction properties of spheronized binary granular mixtures // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - 21, № 7. - P. 753 - 779.

SUMMARY

V.V. Kugach

PROBLEMS OF DIRECT PRESSING OF MEDICINAL PREPARATIONS

It is necessary for manufacture of tablets by direct pressing method that medicinal substances hadve optimal technological properties, humidity and granulometric composition. structure. Directed crystallisation, special dosators of tablets machines and auxiliary substances with high technological parameters are used for improvement of technological properties of powders. Various grades of anhydrous lactose and microcrystal cellulose are most widely used for this purpose. It is necessary to optimize the parameters of of high quality technological process in order to obtain the tablets of nigh quality. The method of direct pressing economical and has good perspectives for manufacture of tablets of various medicinal preparation, including that with low content of medicinal substances.